

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1919-1920. — N° 48

DE LA NON-PERMÉABILITÉ
DE LA MUQUEUSE RECTALE
A L'ANTITOXINE DIPHTÉRIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 13 Octobre 1919

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

François RAYMOND

Né, le 7 septembre 1890, à Nice (Alpes-Maritimes),



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

Octobre 1919

DE LA NON - PERMÉABILITÉ
DE LA MUQUEUSE RECTALE
A L'ANTITOXINE DIPHTÉRIQUE

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ DOYEN.
LÉPINE ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, SOULIER, CAZENEUVE, LÉPINE, PIERRET,
BEAUVISAGE, LACASSAGNE, MORAT.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	(MM. TEISSIER ROQUE BARD TIXIER BÉRARD FABRE ROLLET NICOLAS LÉPINE (J.) WEILL POLLOSSON (A) CLUZET HUGOUNENQ MOREL MOREAU GUIART TESTUT X... DOYON COLLET X... PAVIOT POLLOSSON (M.) X. ETIENNE MARTIN COURMONT (P.) PIC FLORENCE
Cliniques chirurgicales	
Clinique obstétricale et Accouchements	
Clinique ophtalmologique	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	
Clinique des maladies nerveuses et mentales	
Clinique des maladies des enfants	
Clinique des maladies des femmes	
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	
Chimie biologique	
Chimie organique et Toxicologie	
Matière médicale et Botanique	
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	
Anatomie	
Anatomie générale et Histologie	
Physiologie	
Pathologie interne	
Pathologie et Thérapeutiques générales	
Anatomie pathologique	
Médecine opératoire	
Médecine expérimentale et comparée	
Médecine légale	
Hygiène	
Thérapeutique	
Pharmacologie	

PROFESSEURS ADJOINTS

Maladies des oreilles, du nez et du larynx	MM. LANNOIS
Pathologie externe	VALLAS
Maladies des voies urinaires	ROCHET

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale	MM. BARRAL, agrégé
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN —
Chirurgie infantile	NOVE-JOSSERAND, —
Accouchements	COMMANDEUR, —
Embryologie	LATARJET, —
Anatomie topographique	PATEL, —
Botanique	BRETIN, —
Chirurgie expérimentale	VILLARD, —
Clinique infantile	MOURIQUAND, —
Déontologie et médecine professionnelle	X..., —

AGRÉGÉS

MM. BARRAL COMMANDEUR NEVEU-LEMAIRE LAROYENNE VORON NOGIER LATARJET	MM. BRETIN LERICHE THÉVENOT (Léon) TAVERNIER CADE MOURIQUAND	MM. ARLOING (F.) GUILLEMARD POLICARD GARIN SAVY FROMENT	MM. THÉVENOT (Lucien) PIÉRY COTTE DUROUX BONNAMOUR, chargé des fonctions. SARVONAT id.
--	--	---	---

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. P. COURMONT, *Président*; MOURIQUAND, *Assesseur*;
MM. SAVY, et BONNAMOUR, *Agrégés*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1919-1920. — N° 48

DE LA NON-PERMÉABILITÉ
DE LA MUQUEUSE RECTALE
A L'ANTITOXINE DIPHTÉRIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 13 Octobre 1919

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

François RAYMOND

Né, le 7 septembre 1890, à Nice (Alpes-Maritimes),



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

—
Octobre 1919

A MES PARENTS

A MES AMIS

A mon Président de Thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL COURMONT

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL DURAND

INTRODUCTION

La crainte d'accidents anaphylactiques, exceptionnels il est vrai, et l'inconvénient d'éruptions sériques assez fréquentes à la suite d'injections sous-cutanées de sérums thérapeutiques, ont conduit à chercher une autre voie permettant l'absorption des sérums sans causer d'incidents.

L'innocuité des lavements sériques a encouragé à utiliser plus couramment cette forme d'intervention. Un certain nombre de praticiens emploient volontiers l'administration rectale du sérum antidiphtérique ; aucune statistique cependant à notre connaissance n'a été publiée, qui put permettre de comparer, pour la diphtérie par exemple, les avantages de la voie rectale sur la voie sous-cutanée ou vice versa.

Cette absence d'indications cliniques repose, nous semble-t-il, sur le fait qu'aucun médecin, même partisan de la voie rectale, n'a osé traiter des diphtéries graves uniquement par des lavements sériques.

En somme l'incertitude continue à régner sur cette question, et on ne sait encore jusqu'à quel point la muqueuse du rectum peut absorber les antitoxines ; si même son pouvoir absorbant est réel pour ces anticorps.

Durant ces dernières années cependant, un certain nombre d'expérimentateurs se sont attachés à résoudre la question ; ils ont cherché indirectement par des procédés biologiques, mais le plus souvent sans s'occuper de l'antitoxine, si le sérum était absorbé. A notre tour pendant ces derniers mois, nous avons profité de ce que des enfants (hospitalisés à la Charité dans les services de M. le Dr Péhu et de M. le Professeur Weill) devaient être soumis à un traitement sérique prophylactique, pour entreprendre des recherches sur ce sujet. Le problème que nous nous sommes posé fut le suivant :

A la suite d'une injection intra-rectale de sérum anti-diphtérique, l'antitoxine est-elle absorbée et peut-on la déceler dans l'organisme ?

Pour le résoudre, nous avons employé un procédé peu usité en France, au moins à notre connaissance : la réaction de Schick.

Avant de passer à l'historique de la question et à l'exposé de nos recherches, qu'il nous soit permis de remercier M. le Dr Péhu et M. le Professeur Weill qui ont bien voulu avec la plus grande amabilité nous ouvrir leurs services et nous permettre ainsi de mener à bonne fin notre travail.

Nos remerciements les plus sincères vont aussi à M. le Dr Paul Durand, chef du service des sérums à l'Institut Bactériologique de Lyon, sous la direction de qui nous avons fait cette étude, et qui ne nous a jamais ménagé son aide, ni ses conseils.

DE LA NON-PERMÉABILITÉ DE LA MUQUEUSE RECTALE A L'ANTITOXINE DIPHTÉRIQUE

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Nous ne nous bornerons pas dans cet historique à relater les diverses recherches faites sur le pouvoir absorbant de la muqueuse rectale pour les albumines en nature, nous parlerons aussi de celles ayant trait à la perméabilité de la muqueuse du tube digestif en général, pour les mêmes corps.

En effet, les auteurs qui se sont attachés à résoudre cette question, en tirent des conclusions qui nous intéressent aussi ; car, lorsqu'un individu ou un animal reçoit une injection quelconque par voie rectale, le liquide injecté ne reste pas simplement dans le rectum, mais peut remonter beaucoup plus haut.

C'est ainsi que BRANDEBURG, à l'autopsie d'un individu ayant reçu des lavements de caséine soluble, retrouva des traces de caseine dans le gros intestin. LEUBE, chez un autre, trouva des restes d'un lavement

de peptone pancréatique, jusque dans le côlon descendant et le côlon transverse. Enfin, GUMPRECHT a démontré que lorsqu'on injecte en lavement, peu de temps avant la mort, du lait ou de l'huile à un individu on les retrouve à l'autopsie jusqu'au niveau de la valvule iléo-cœcale.

Les recherches faites durant ces dernières années sur la perméabilité du tube digestif diffèrent entre elles, soit en raison de la substance vis-à-vis de laquelle la perméabilité a été étudiée, soit en raison de la méthode employée.

Pour mettre un peu de clarté dans notre étude, nous diviserons ces recherches en deux groupes :

1° Recherches sur le pouvoir absorbant de la muqueuse du tube digestif vis-à-vis des albumines étrangères.

2° Recherches sur le pouvoir absorbant de la muqueuse du tube digestif vis-à-vis des anticorps.

§ 1. Recherches sur le pouvoir absorbant de la muqueuse du tube digestif vis-à-vis des albumines hétérogènes.

Divers procédés ont été employés pour contrôler le passage des albumines hétérogènes à travers la muqueuse du tube digestif.

A. — VON BRANDEBURG, ZEHMICH, HOPPE, EHRSTRÖM, ALDOR, comparèrent la quantité d'azote introduite en lavement, à la quantité d'azote sortie avec les selles. Ce procédé est d'ailleurs très inexact.

B. — VOIT, BAUER, EISCHORST, ALDOR, HUBER,

EWALD, PLATENGA, MOCHIZUKI, EHRSTRÖM, comparèrent l'azote excrétée par l'urine avec l'azote introduite en lavement. Ces expériences, n'ont pas une grande valeur d'après Pfeiffer, n'ayant pas été d'une durée assez longue et les quantités d'azote urinaire variant beaucoup d'un jour à l'autre en dehors de tout lavement ; de plus l'excrétion azotée correspondant au lavement est parfois plus forte que le contenu azoté du lavement lui-même.

C. — On a essayé d'introduire dans une portion du gros intestin isolée (chez des malades ayant un anus artificiel) du blanc d'œuf ou du lait.

CZERNY et LASCHTENBERGER ont trouvé une résorption de 60 à 71 pour 100 en volume.

MAC FADYEN, NENCKI et SIEBER observèrent qu'une partie, sur cinq parties d'œufs introduites par une fistule cœcale, n'est pas rejetée avec les selles. Mais il s'agit, dans ce cas, de constatation portant sur le volume des selles, ce qui n'entraîne pas une certitude, car ce qui a été résorbé peut être constitué uniquement par de l'eau.

MARKWALD, introduisant par une fistule cœcale de la fibrine et du blanc d'œuf coagulé, constate non seulement que les selles correspondantes ont un volume moindre que la quantité introduite, mais aussi que l'azote urinaire n'augmente pas. Il en conclut à une utilisation des albumines par des bactéries intestinales.

D. — STOKVIS, PRIOR, OTT, VON INOUE, constatant dans l'urine d'individus atteints de maladies du rein, de l'albumine après ingestion de blanc d'œuf,

en concluent que le passage du blanc d'œuf au travers de la muqueuse intestinale s'est effectué en nature.

E. — Pour déceler la présence d'ovalbumine dans l'urine ou le sang des sujets ayant ingéré des œufs, ASCOLI, en 1902, employa des sérums précipitants spécifiques.

Ces sérums étaient préparés de la façon suivante :

Il injectait par voie sous-cutanée à des lapins, pendant deux mois, de l'ovalbumine (de 2 à 8 centimètres cubes) ou du sang humain défibriné (2 à 11 centimètres cubes) ; il injectait aussi du sang de lapin à des cobayes.

Le sérum de ces animaux au bout de deux mois précipitait soit l'ovalbumine, soit l'albumine du sang humain suivant l'injection qu'ils avaient reçue. Il mettait en présence dans des tubes à essais minces et bas, dix gouttes de sérum précipitant absolument clair, avec dix gouttes d'urine ou de sang à examiner.

Les tubes étaient placés une heure à l'étuve, puis la lecture était faite ; si à la surface de contact des deux liquides un trouble annulaire se produisait la réaction était positive.

En possession de pareils sérums, Ascoli fit les expériences suivantes :

Il injecta par voie sous-cutanée à des lapins 5 à 11 centimètres cubes d'ovalbumine ; il examina les urines de ces lapins jusqu'à deux heures après l'injection et il put y déceler deux espèces d'albumine : ovalbumine et albumine de lapin.

Il rechercha aussi quelle était l'albumine qui se

retrouvait dans l'urine après ingestion d'ovalbumine. Pour cela il introduisait à l'aide d'une sonde molle 60 centimètres cubes d'ovalbumine dans l'estomac des mêmes lapins. Ascoli a pu déceler, par le ferrocyanure, dans l'urine de ces lapins de l'albumine et à l'aide de ses sérums précipitants il identifia la présence d'ovalbumine et d'albumine du sang de lapin.

Ainsi donc dans cette albuminurie alimentaire expérimentale, l'ovalbumine introduite avait été, tout au moins en partie, absorbée telle quelle ; en même temps aussi les reins étaient devenus perméables pour l'albumine du sang de l'animal.

Il fit des expériences analogues chez l'homme :

La première se rapportait à une néphrite chronique non scléreuse ; il fit absorber à cette malade quatre œufs crus ; déjà deux heures après il put trouver de l'ovalbumine dans son urine et la réaction fut encore plus nette dans l'urine émise ultérieurement.

Dans deux autres cas d'inflammation rénale chronique, il a pu aussi, deux heures après l'absorption de quatre œufs crus, déceler dans l'urine émise la présence d'ovalbumine.

Dans un quatrième cas, où il s'agissait d'une légère glomérulo-néphrite après influenza, ayant fait la même expérience il ne put découvrir, deux et trois heures après la consommation d'œufs crus, la présence de l'albumine. Le sérum précipitant venant à lui manquer il ne put examiner l'urine ultérieurement.

Ces faits tendraient à démontrer que l'ovalbumine telle qu'elle était encore reconnaissable dans l'urine, avait été absorbée par l'intestin sans transformation

préalable en albumine du sang ou albumine organique.

Mais comme il s'agissait de cas pathologiques, il renouvela l'expérience chez l'homme sain.

Il fit absorber à un homme de soixante ans, entré à la clinique pour arthrite monoarticulaire, mais parfaitement sain, quatre œufs crus. Après une heure trois quarts, il lui fit une prise de sang dans le sérum duquel il retrouva de l'ovalbumine.

Il répéta le même essai sur lui-même et obtint des résultats semblables.

Donc, d'après Ascoli, l'ovalbumine, même prise en quantité modérée, peut être absorbée sans perdre la propriété d'être précipitée par les sérums spécifiques et aussi vraisemblablement sans transformation en albumines du sang ou organique.

LINOSSIER et LEMOINE la même année constatèrent les faits suivants :

Chez un jeune homme atteint d'albuminurie orthostatique, l'albumine, absente le matin au réveil, apparaissait en petite quantité une heure après le lever.

Mis au régime du lait de vache bouilli, son état ne s'améliora pas ; on substitua au lait bouilli du lait cru qui provoqua des troubles gastriques, de plus l'albuminurie augmenta beaucoup et d'intermittente devint continue. Ils constatèrent chimiquement que l'albumine contenue dans l'urine n'était pas de la caséine, mais ils virent en même temps que le sérum d'un lapin, préparé par injection de sérum de génisse, la précipitait.

Elle avait donc gardé le caractère d'albumine

bovine et si elle avait passé dans l'urine, d'après eux c'était faute d'avoir été assimilée.

D'autre part, un malade atteint de néphrite parenchymateuse d'origine vraisemblablement syphilitique, et dont l'urine contenait 55 grammes d'albumine par litre, fut mis au régime du lait cru. Or, dans ce cas, ils ne purent déceler la présence d'albumine bovine dans l'urine du malade diluée au 1/10. Ils en conclurent que l'albumine ne passait que dans les cas d'albuminurie digestive et non néphritique.

GANGHOFNER et LANGER firent des expériences sur des animaux nouveau-nés et des nourrissons à qui ils firent ingérer des œufs crus. Ils employèrent aussi la précipito-réaction pour déceler la présence de l'albumine hétérogène dans l'urine ou le sang des sujets.

Des résultats de leurs expériences ils en tirèrent les conclusions suivantes :

1° Dans le canal digestif des animaux nouveau-nés, l'albumine hétérogène introduite est résorbée en partie sans être altérée. Cette particularité a pu être décelée, chez les animaux d'expériences jusqu'à la fin de la première semaine de vie. A partir du huitième jour, elle a constamment disparu.

2° Chez le nourrisson humain on a pu également établir des faits analogues, il serait possible toutefois que chez lui le passage dure plus de sept jours.

3° Le canal digestif d'animaux plus âgés ne laisse pas passer d'albumine hétérogène après ingestion normale. Cependant, s'il y a ingestion de grosses quantités ou s'il y a altération de l'épithélium digestif, le passage peut avoir lieu.

4° La résorption de l'albumine hétérogène inaltérée dans le canal digestif, déclanche (expérience sur un chevreau nouveau-né) la formation d'anticorps. Cette présence *parentérale* d'albumine hétérogène provoque le plus souvent, pour Ganghofner et Langer, un état pathologique se traduisant toujours par de l'amai-grissement, allant quelquefois jusqu'à la mort. Il faut donc penser, disent-ils, que l'ingestion d'albumine hétérogène chez le nouveau-né normal, aussi bien que chez le nourrisson un peu âgé, mais dont le canal digestif est lésé, peut être nocive.

En faisant ingérer aux animaux une grosse quantité d'albumine, UHLENHUTH, puis MICHAELIS ont pu constater qu'une partie de cette albumine, échappant à l'action des sucs digestifs, passe en nature dans la circulation et se retrouve dans le sang.

De ces différentes expériences on pouvait conclure à une différence dans la perméabilité des membranes digestives des sujets adultes et des enfants. Chez ces derniers seuls les albumines ingérées pouvaient pénétrer dans la circulation sanguine.

Mais les expériences de Léon Petit et Jean Minet, en 1908, et de L. Bernard, R. Debré et Porak, en 1912, montrèrent que chez les adultes aussi l'albumine ingérée pourrait passer à travers la muqueuse du tube digestif.

Léon PETIT et Jean MINET injectèrent à deux lapins, dans le gros intestin, la valeur d'un demi blanc d'œuf pour chaque animal (cette injection était faite à la sonde par le rectum). Ils renouvelèrent cette injection à quatre reprises différentes, de huit jours

en huit jours; les lapins maigrissent rapidement.

Une prise de sang fut faite huit jours avant la dernière injection; le sérum obtenu précipitait au 10.000^e du blanc d'œuf dilué dans dix fois son volume de sérum, alors que le sérum du lapin témoin n'avait aucun pouvoir précipitant vis-à-vis de la même albumine.

En injectant une nouvelle quantité d'albumine dans le rectum des lapins, l'amaigrissement s'accroît avec une grande rapidité; après la huitième injection, ils devinrent cachectiques et finalement succombèrent.

En présence de ce résultat, on devait craindre que chez l'homme l'administration répétée de lavements alimentaires, contenant des substances albumineuses, ne tardât pas à provoquer des accidents d'anaphylaxie. Pour que cette crainte fût fondée, il fallait s'assurer que l'absorption de l'albumine s'effectuait dans le gros intestin chez l'homme comme chez le lapin.

Dans ce but, Petit et Minet, chez un malade neurasthénique, dont les appareils rénal et digestif étaient en parfait état, injectèrent par voie rectale un blanc d'œuf entier dilué dans 50 centimètres cubes d'eau.

Ils recueillirent ses urines toutes les heures, en vue de saisir le moment où la présence de l'albumine de l'œuf pourrait y être décelée par la réaction du sérum précipitant.

Or, dès la première heure jusqu'à la septième inclusivement, la réaction fut très nette. Après vingt-quatre heures il n'y eut plus de traces de précipitation.

Le sérum du même malade, prélevé au cours de

l'expérience, et mélangé *in vitro* à du sérum antiovalbumine ne fournissait aucun précipité.

Les conclusions de ces deux auteurs furent que :

1° La voie rectale se prête parfaitement à l'absorption de l'albumine en nature ;

2° Cette même voie peut être utilisée pour l'obtention d'anticorps ou de sérum précipitant les substances albuminoïdes absorbables.

Les recherches de L. BERNARD, R. DEBRÉ et PORAK portèrent sur 33 sujets ; la plupart étaient tuberculeux, mais présentaient les formes et les lésions tuberculeuses les plus diverses. (Des recherches de contrôle faites sur des sujets non tuberculeux, normaux ou atteints d'affections variées, leur fournirent, d'ailleurs, des résultats concordants.)

Ces malades étaient soit des adultes, soit de grands enfants de plus de dix ans.

Il leur fit ingérer à une heure donnée 100 à 200 grammes de viande de cheval crue.

La prise de sang a été faite à l'aide de ventouses scarifiées depuis un quart d'heure jusqu'à trois heures après l'ingestion de viande crue.

Ils utilisèrent la précipito-réaction pour rechercher l'albumine hétérogène dans le sérum sanguin ; à cet effet ils employèrent du sérum de lapin anticheval actif au 10.000^e et mirent en présence XV gouttes de ce sérum et V gouttes de sérum humain examiné.

5 réactions furent douteuses (dont 3 probablement positives).

2 réactions négatives.

24 réactions positives.

Dans les deux réactions négatives, l'une concernait un malade atteint de troubles digestifs marqués.

Le pourcentage élevé des faits positifs leur fit conclure qu'après ingestion de viande crue, il passe chez l'homme adulte dans la circulation générale d'une façon très fréquente et probablement constante des albumines hétérogènes.

F. — D'autres auteurs, pour démontrer que les albumines étrangères ont passé en nature dans la circulation, ont recherché, soit les précipitines dont ces albumines ont pu provoquer l'apparition, soit des anticorps anaphylactisants.

D'après MORO, le sérum du nourrisson nourri au lait de vache n'est pas précipitant pour la caséine du lait de vache.

HAMBURGER obtint des résultats semblables chez les jeunes lapins, et UFFENHEIMER chez des cobayes nouveau-nés.

METALNIKOFF avait bien constaté chez des rats blancs des hémolysines pour les hématies du cheval, mais CELLER et HAMBURGER firent observer que le sang du rat blanc normal est déjà hémolytique pour le sang de cheval.

PFEIFFER, en 1906, avait fait de nombreuses expériences sur l'homme et le lapin dans le but d'étudier le pouvoir absorbant de la muqueuse intestinale. Il employa la précipito-réaction pour déceler la présence d'albumine hétérogène, il fit de plus la recherche des précipitines.

Il fit des recherches tout d'abord chez l'homme,

en faisant injecter par voie rectale des blancs d'œufs ou du sérum de veau.

Ovalbumine. — *Première expérience.* —

Un malade atteint de dilatation d'estomac reçoit tous les jours et pendant dix jours trois blancs d'œufs dissous dans 150 centimètres cubes d'eau et 10 grammes de dextrine. Le onzième jour, il reçoit deux lavements semblables, on lui fait ensuite une prise de sang.

Le sérum du sang de ce malade, mis en présence de sérum antiovalbumine, ne donna pas de précipité. Pas de précipité non plus avec ovalbumine.

Deuxième expérience. — Un individu reçoit pendant douze jours un lavement composé d'un œuf complet et de 200 grammes de lait. Le treizième jour, deux lavements semblables, puis prise de sang. Pas d'ovalbumine. Pas de précipitines.

Troisième expérience. — Même résultat chez une myocardite qui reçoit pendant douze jours, chaque fois trois blancs d'œufs, pendant deux jours deux blancs d'œufs.

Sérum de veau. — *Quatrième expérience.* —

Chez un individu atteint d'ulcère de l'estomac, qui fut nourri exclusivement par lavements de la façon suivante :

Trois lavements par jour avec 180 centimètres cubes de sérum de veau plus 10 grammes de dextrine. On fit une prise de sang, trois heures après le dernier lavement. Résultats : Ni albumine de veau précipitable,

ni précipitines. Quantité totale de sérum de veau reçue : 4.860 centimètres cubes.

Cinquième expérience. — Chez un convalescent de péricardite.

On lui fait administrer en lavement, comme supplément de nourriture, 180 centimètres cubes de sérum de veau plus 20 grammes de dextrine pendant sept jours. Deux heures après le dernier lavement, prise de sang. Pas d'albumine de veau décelable. Q. T. de sérum de veau reçue : 2.520 centimètres cubes.

Sixième expérience. — Chez un malade atteint de gastrite chronique.

Pendant sept jours 200 centimètres cubes de sérum de veau en lavement, puis pendant quatre jours 400 centimètres cubes ; enfin deux lavements de 250 centimètres cubes ; six heures après le dernier lavement, ponction veineuse.

Deux examens du sérum du sujet donnent un précipité avec le sérum de lapin antisérum de veau à la dilution de 1/2 à 1/32. Pas de précipité avec une dilution plus étendue. Pas de précipité avec du sérum de veau.

Q. T. de sérum de veau reçue : 2.650 centimètres cubes.

Septième expérience. — Chez une jeune fille.

Pendant dix jours, en deux lavements, 400 centimètres cubes de sérum de veau. Q. T. : 4.000 centimètres cubes. Quatre heures après le dernier lavement, prise de sang.

Pas de réaction avec antisérum de veau.

Huitième expérience. — Chez un convalescent de pneumonie.

Pendant huit jours deux lavements de 200 centimètres cubes de sérum de veau. Q. T. : 3.200 centimètres cubes.

Prise de sang quatre heures après le dernier lavement. Le sérum est précipité par le sérum antiveau ; dilution de $1/8$ pour $1/228$ (deux expériences). Pas de précipité avec un autre sérum antiveau.

Neuvième expérience. — Ulcère de l'estomac. Nourriture exclusivement rectale.

Trois fois par jour, lavement de 80 centimètres cubes de sérum de veau plus 10 grammes de dextrine ; le dixième jour, ponction veineuse. Pas de précipitines. On continue pendant quatorze jours. Q. T. : 8.760 centimètres cubes. Résultat négatif.

En résumé, après injection rectale d'ovalbumine, dans aucun cas, Pfeiffer n'a pu déceler l'ovalbumine dans le sérum du sujet.

Après injection rectale de sérum de veau, quatre expériences ont été négatives. Une certainement positive et une deuxième probablement positive.

Comme on le voit la majorité des expériences donnèrent un résultat négatif malgré la grosse quantité de sérum injecté, de plus dans aucune expérience on ne trouva de précipitines.

Pfeiffer continua ses recherches chez les lapins à qui il injecta dans le rectum du blanc d'œuf ou du sérum de veau non dilué. Pour éviter l'expulsion du lavement il fermait l'anus avec une pince et une ligature. La prise de sang fut faite au niveau de la carotide sept à neuf heures après. Voici quels furent les résultats :

Dixième expérience. — Lapin de 2 kilogrammes. — 10 centimètres cubes de blanc d'œuf.

Onzième expérience. — Lapin de 2 kilogrammes. — 20 centimètres cubes de blanc d'œuf.

Douzième expérience. — Lapin de 2 kilogrammes. — 40 centimètres cubes de blanc d'œuf.

Dans aucune de ces expériences il n'obtint de précipité avec du sérum antiovalbumine.

Treizième expérience. — Lapin de 1.840 grammes. — 20 centimètres cubes de sérum de veau. Pas de précipité par le sérum antiveau.

Quatorzième expérience. — Lapin de 1.700 grammes. — 30 centimètres cubes de sérum de veau. Le sérum pur et dédoublé précipite en présence de sérum antiveau.

Quinzième expérience. — Lapin de 2.163 grammes. — 40 centimètres cubes de sérum de veau. Huit heures après, le sérum du lapin contient de l'albumine de veau précipitable. Cinq jours après, nouvelle prise de sang. Plus d'albumine de veau décelable.

Seizième expérience. — Lapin de 1.790 grammes. — 40 centimètres cubes de sérum de veau. Sept heures après, pas d'albumine de veau décelable.

Ces expériences sur le lapin concordent en somme avec celles faites sur l'homme.

Pfeiffer en a conclu que le passage des albumines hétérogènes n'a pas lieu à travers la muqueuse digestive. En ce qui concerne les résultats positifs, leur valeur est diminuée, dit-il, du fait que peut-être les produits de digestion tryptique de l'ovalbumine sont précipitables.

En 1912, L. BERNARD, DEBRÉ et PORAK injectèrent dans le rectum de dix-huit sujets tuberculeux, pendant douze jours consécutifs, 20 centimètres cubes de sérum de cheval antituberculeux (sérum préparé par Vallée) ; ils recherchèrent les précipitines pour le sérum de cheval et à plusieurs jours d'intervalle notamment pendant la période la plus favorable pour la constatation des anticorps, c'est-à-dire du quinzième au vingt-troisième jour après la date du premier lavement.

Dans 16 cas ils ne purent mettre en évidence la présence de précipitines.

Dans un cas ils observèrent une réaction douteuse le onzième jour après le lavement de sérum.

Dans un autre cas enfin, les précipitines furent trouvées du quinzième au seizième jour. Le vingt-quatrième elles avaient disparu.

STOICESCO et VALLÉE, en 1913, firent des expériences sur le chien en employant le sérum utilisé par les expérimentateurs précédents.

Ils injectèrent à un chien par voie rectale 10 centimètres cubes de sérum équin hyperimmunisé contre la tuberculose suivant le procédé de Vallée ; huit heures plus tard l'animal est saigné.

Ce sérum est par ailleurs injecté à vingt cobayes dans le but de les anaphylactiser. Ces animaux éprouvés ensuite par voie veineuse se révélèrent hypersensibles au sérum de cheval.

Un autre chien reçut par voie rectale 100 centimètres cubes du même sérum. Des prélèvements de sang furent effectués sur l'animal vingt-quatre et

soixante-douze heures après l'intervention. Le sérum provenant de ces saignées fut injecté à des lots de cobayes, que l'on éprouva dans les délais nécessaires à l'aide de sérum équin.

Ces épreuves montrèrent l'état d'anaphylaxie de tous les sujets, qui se révélèrent mieux hypersensibilisés par le sérum de la première récolte que par celui du deuxième prélèvement.

Ces auteurs en déduisent que l'absorption des sérums hétérologues par la voie rectale ne saurait faire de doute et que leur présence dans l'organisme est assez durable.

Quand on compare les conclusions des divers expérimentateurs dont nous avons relaté les expériences, on voit que la majorité est d'avis que le pouvoir absorbant de la muqueuse de l'intestin pour les albumines hétérogènes est réel. Moro, Hamburger, Pfeiffer sont les seuls qui ont des résultats différents ; il y a lieu de remarquer que ce dernier obtint un résultat positif après injection rectale et en quantité énorme de sérum de veau, de même chez le lapin.

Donc il semble bien établi que l'albumine hétérogène ingérée ou injectée par voie rectale peut passer dans le sérum du sujet et que par conséquent la perméabilité de la muqueuse du tube digestif est réelle pour les albumines étrangères.

§ II. Recherches sur la perméabilité de la muqueuse du tube digestif vis-à-vis des anticorps contenus dans un sérum.

C'est en 1898 que furent publiées par RANSOM les

premières expériences, ayant trait au pouvoir absorbant de la muqueuse du tube digestif, vis-à-vis des antitoxines. Ce pouvoir serait nul d'après lui.

Voici résumés les faits relatés par Ransom :

Une jument immunisée contre le tétanos, met bas un poulain ; à ce moment le sang de la mère contenait 2 unités et demie d'antitoxine par centimètre cube.

L'immunisation ayant été suspendue, la quantité d'antitoxine baisse progressivement pour remonter quatre mois plus tard après la reprise de l'immunisation.

La teneur en antitoxine du lait de la mère présentait des variations parallèles à celle du sang.

La quantité d'antitoxine contenue dans le sang du poulain qui était d'une demi-unité d'antitoxine par centimètre cube le jour de sa naissance baisse progressivement, malgré l'ingestion de lait contenant de l'antitoxine et malgré la nouvelle immunisation de la mère.

Ces constatations semblent démontrer que l'antitoxine tétanique a été transmise par la mère au fœtus, pendant la période de gestation, mais qu'après la naissance, l'absorption de l'antitoxine contenue dans le lait maternel n'a pas lieu.

RÖMER, en 1901, a constaté les faits suivants :

1° Un poulain issu d'une mère immunisée contre la diphtérie a, quatre jours après sa naissance, 0,1 d'unité d'antitoxine dans le sang. Douze jours après il a 5 unités, puis la courbe baisse progressivement.

2° Chez un lapin immunisé contre le tétanos, il a constaté le passage de l'antitoxine du lait de la mère au sang de l'enfant.

3° L'introduction dans l'estomac de sérum antidiphthérique chez un cheval adulte, ne donne pas lieu au passage de l'antitoxine, qu'on ne retrouve pas dans le sérum du cheval.

Donc, pour Römer, chez le cheval et le lapin tout jeunes, l'absorption d'antitoxine, contrairement à ce que dit Ransom, a lieu par la voie digestive, tandis qu'on ne la constate plus chez le cheval adulte. Il explique les faits observés par Ransom, de la façon suivante : la toxine tétanique ayant provoqué des hémorragies placentaires, aurait de cette façon ouvert les portes aux antitoxines.

Les conclusions de Römer sur la perméabilité plus grande de l'épithélium digestif des jeunes animaux ont conduit à rechercher si l'antitoxine ne passerait pas à travers le tube digestif du nourrisson.

Le résultat de pareilles recherches fut publié en 1904 par SALGE. Il fit ingérer à des nourrissons du lait de femme ou du thé additionné de quantités variables et dosées exactement de sérum antidiphthérique ¹.

Les résultats furent négatifs ; quels que fussent l'âge du nourrisson et la dose d'antitoxine ingérée, il ne trouva dans le sérum du nourrisson aucune trace d'antitoxine transmise.

¹ Le dosage était pratiqué par Salge, par un procédé un peu différent de ceux qui sont employés pour le titrage des sérums antidiphthériques. Injectant à des cobayes des mélanges d'une quantité donnée de toxine diphthérique, et de quantités décroissantes de sérum du nourrisson, il cherchait la plus faible quantité de ce sérum, suffisante pour empêcher la production d'œdème ; œdème que provoque la toxine non neutralisée.

On pourrait conclure de ce fait, ainsi que l'avait déjà montré Ransom, que le pouvoir absorbant de la muqueuse du tube digestif est nul ; mais de nouvelles expériences que Salge fit ensuite se rapprochent au contraire de la théorie de Römer :

Première expérience. — Il fit ingérer à un nourrisson, dont le sang contenait $1/48$ d'U. A., le lait d'une nourrice dont le sérum contenait spontanément $1/3$ d'unité antitoxique.

Cinq jours après. — Pas de modification dans la teneur en U. A. du sérum du nourrisson.

Dix jours après. — Le sérum de l'enfant contient $1/24$ d'U. A.

La nourrice reçoit alors 4.500 U. A. par voie sous-cutanée.

Sept jours après. — Le sérum de l'enfant contient $1/8$ d'U. A.

Deuxième expérience. — Après avoir tété cinq jours le lait d'une nourrice ayant reçu du sérum antidiphthérique, la teneur en antitoxine du sérum de l'enfant était de $1/3$ d'U. A. Les jours suivants elle atteignit $3/4$ d'U. A.

Ces deux dernières expériences semblent nettement démontrer que les antitoxines peuvent passer à travers la muqueuse du tube digestif chez les nouveau-nés.

En 1908, F. HAMBURGER et ROMÉO MONTI publièrent leurs recherches sur la perméabilité de la muqueuse rectale vis-à-vis de l'antitoxine du sérum antitétanique.

Le 2 août 1907, cinq enfants reçurent chacun

5 centimètres cubes de sérum antitétanique en lavement.

Le 4 août on leur fit une prise de sang et le sérum fut titré au point de vue de sa teneur en antitoxine.

Dans un seul cas, le sérum d'un de ces enfants fut suffisant (employé à la dose de 0,5 centimètres cubes) pour préserver une souris contre une injection mortelle de toxine tétanique.

Le 5 août, ces enfants reçurent une injection de sérum antitétanique par voie sous-cutanée et à la dose de 0,5 centimètres cubes par kilogramme.

Deux jours après, prise de sang ; le sérum du sang ainsi obtenu protégea, à la dose de 0,25 centimètres cubes, la souris contre le tétanos. Hamburger et Monti répétèrent l'expérience d'abord sur trois enfants, puis sur cinq autres, et enfin sur neuf nouveaux, en leur injectant par voie rectale 5 centimètres cubes de sérum antitétanique.

En aucun de ces derniers cas le sérum des enfants ne contenait d'antitoxine décelable.

Il en fut de même chez deux enfants dont l'un avait reçu par la même voie 20 centimètres cubes et l'autre 50 centimètres cubes, tandis que le sérum d'un enfant, qui avait reçu sous la peau simplement 0,5 centimètres cubes du même sérum antitétanique, contenait une quantité d'antitoxine assez forte pour qu'une dose de 0,1 à 0,2 centimètres cubes neutralise une dose de toxine mortelle pour la souris.

Le sérum mis à l'étude fut celui de cheval hyperimmunisé contre la tuberculose ; il fut injecté dans le rectum des animaux en expérience sans dilution

préalable, à l'aide d'une sonde molle, à des doses variant de 5 à 10 centimètres cubes pour les cobayes et lapins, de 20 centimètres cubes pour les chiens et le chimpanzé.

Le sérum de ces animaux préalablement éprouvé avant l'injection rectale du sérum antituberculeux, s'est toujours montré dépourvu de toute qualité précipitante à l'égard de bouillons ayant servi à la culture du bacille de Koch.

Examiné à nouveau, à des temps variables de quatre à douze, vingt-quatre et quarante heures après l'administration de lavements sériques, le sérum de tous ces sujets se montra, d'après les auteurs, riche en précipitines pour les cultures filtrées de bacilles tuberculeux, précipitines ne pouvant provenir que du sérum antituberculeux injecté, qui les contenait en abondance.

Ils en déduisirent que la perméabilité de la muqueuse rectale était réelle pour les anticorps étudiés par eux, et conclurent à l'intérêt et à la parfaite légitimité de l'injection intrarectale des sérums, mais en ajoutant cependant: « toutes les fois qu'une voie plus favorable ne peut être utilisée ». Inutile d'insister sur la valeur de cette réserve au point de vue d'une thérapeutique sérique par lavements.

En 1911, VALLÉE et FINZI firent des expériences sur de nombreux cobayes, lapins, chiens et sur un chimpanzé.

Comme on le voit, l'avis des divers auteurs qui ont recherché quel était le pouvoir absorbant de la muqueuse du tube digestif vis-à-vis des anticorps, est partagé.

RANSOM, HAMBURGER et MONTI estiment que le passage des antitoxines n'a pas lieu à travers la muqueuse, tandis que pour Römer les antitoxines passeraient. VALLÉE et FINZI seraient aussi partisans de la perméabilité de la muqueuse rectale tout au moins pour les anticorps étudiés par eux ; quant à SALGE, ses deux expériences ayant donné des résultats différents, il ne peut par conséquent nous donner la solution du problème. En fait la question est en suspens, et c'est ce qui nous a conduit à faire cette étude.

CHAPITRE II

LA RÉACTION DE SCHICK

Nos recherches reposent entièrement sur une réaction qui n'est pas citée très couramment dans les publications françaises, et qu'en conséquence nous allons présenter brièvement avant d'exposer les résultats qu'elle nous a donnés.

La réaction de Schick repose sur l'action nécrosante de la toxine diphtérique injectée dans le derme, vis-à-vis des cellules d'un individu ne contenant pas d'antitoxine diphtérique.

Nous indiquerons plus loin la technique précise et les modalités de la réaction semblable en apparence à l'intradermo-réaction de la tuberculose ; la réaction de Schick est en réalité toute différente.

Une réaction positive à la tuberculine indique une imprégnation tuberculeuse, une réaction de Schick positive indique l'absence d'anticorps diphtériques et témoigne que l'individu est susceptible de contracter la diphtérie. Une réaction négative à la tuberculine indique d'une façon générale que l'individu est indemne de toute atteinte tuberculeuse, tandis qu'une

réaction de Schick négative montre qu'il est immunisé contre la diphtérie et incapable de la contracter. En somme, chez un sujet tout à fait normal, l'intradermo-réaction de Mantoux est négative et la réaction de Schick est positive.

La réaction de Schick est d'une innocuité absolue ; des milliers d'intradermo-réactions à la toxine diphtérique ont été pratiquées sans aucun incident en Amérique.

A Lyon même M. le Dr P. Durand en a pratiqué plus de 200 sur les malades, les convalescents ou les porteurs de germes, ou le personnel médical et hospitalier du service des diphtériques à la Charité.

Dans aucun cas il n'a constaté la plus minime élévation de température, ou le moindre désagrément autre que celui d'une légère démangeaison, très fugace d'ailleurs, lorsque la réaction est positive.

Les résultats principaux qu'a donnés la réaction de Schick sont les suivants :

Dans les six premiers mois de la vie, la plupart des enfants ont une réaction négative. Puis entre six mois et un an, la moitié environ des réactions devient positive et cette proportion baisse légèrement et progressivement au fur et à mesure que l'âge s'accroît.

Naturellement, toute injection sous-cutanée thérapeutique ou prophylactique de sérum antidiphtérique fait disparaître une réaction de Schick préalablement positive, si la quantité de sérum injecté a été faible ; la réaction de Schick peut reparaitre très faible, au bout d'une douzaine de jours ; elle reparait

en général complètement au bout de quatre à cinq semaines.

Une attaque de diphtérie non traitée par le sérum ne confère pas habituellement d'immunité; si la diphtérie est traitée par des injections sous-cutanées de sérum antidiphtérique on ne constate, en général, l'absence de la réaction de Schick que pendant un temps relativement court.

On emploie assez couramment, en Amérique, dans les orphelinats, les institutions de jeunes enfants et dans les hôpitaux de contagieux, la réaction de Schick pour se rendre compte de la susceptibilité des sujets à contracter la diphtérie, et à pouvoir immuniser passivement par du sérum les malades exposés à contracter la diphtérie ou à immuniser activement, au moyen d'un vaccin antidiphtérique, les personnes saines, mais susceptibles de contracter la diphtérie.

La réaction de Schick a encore montré entre autres choses que la scarlatine augmente la réceptivité pour la diphtérie; elle a apporté aussi de nouvelles preuves expérimentales à la notion clinique que, dans les cas de diphtérie très toxique, on doit employer de grosses doses de sérums et cela de façon précoce.

Enfin dans certains cas, elle peut aider la clinique à faire un diagnostic difficile, tel que celui de certaines diphtéries nasales.

Un coryza subaigu ou chronique dans lequel on constate la présence de bacille diphtérique, peut être pris pour une diphtérie nasale ou bien pour un coryza banal chez un porteur de germes, et la clinique est

souvent hors d'état de faire un diagnostic précis. Chez un tel individu une réaction de Schick négative exclut le diagnostic de diphtérie ; positive elle rend ce diagnostic probable.

La technique de la réaction de Schick est la suivante : On injecte dans le derme, une quantité de toxine correspondant très exactement à $1/50$ de la dose minima mortelle pour le cobaye. Il faut employer une toxine un peu ancienne, une toxine mûre suivant l'expression des bactériologistes, de façon à éviter les variations possibles de la toxicité.

La toxine doit être conservée à l'abri de l'air et de la lumière dans la glacière, et fréquemment titrée par injection chez le cobaye. Celle que nous avons employée tuait le cobaye de 250 grammes à la dose de $1/500$ de centimètre cube et par conséquent nous l'avons employée en injections $1/25.000$ de centimètre cube. Naturellement cette très faible quantité ne peut être injectée qu'à l'état de dilution dans du sérum physiologique stérile, et de telle façon que le volume total injecté dans le derme sont de $1/10$ de centimètre cube ($2/10$ de centimètre cube pour Park, Zinker et Serota).

La dilution doit être préparée au plus tôt vingt-quatre heures avant l'emploi. Pour cela, le matin où nous devons pratiquer les injections, nous prélevions avec une pipette stérile et finement calibrée, $1/10$ de centimètre cube de toxine, qui était dilué dans 250 centimètres cubes d'eau salée à $9/1000$ stérile, soit une solution à 1 pour 2.500. C'est cette solution que nous injectons à dose de $1/10$ de centimètre cube,

ce qui correspond bien à $1/25.000$ de centimètre cube de toxine diphtérique.

L'injection intradermique était pratiquée après asepsie à l'éther sur la face de flexion du membre supérieur, soit à la partie inférieure du bras, soit à la partie supérieure de l'avant-bras.

La lecture de la réaction devait être faite quarante-huit heures après; en réalité, on examinait les enfants pendant les trois ou quatre jours qui suivaient l'injection, pour éviter d'être trompé par la présence d'une *pseudo-réaction*.

La pseudo-réaction apparaît en effet quelquefois chez les enfants au-dessus de dix ans, encore plus chez les adultes. Elle est due non pas à l'action de la toxine soluble diphtérique, mais aux éléments constitués du bouillon sur lequel on a fait pousser le bacille diphtérique, ou pour d'autres, aux produits d'autolyse des corps des bacilles diphtériques eux-mêmes.

CHAPITRE III

RECHERCHES SUR LA PERMÉABILITÉ

DE LA MUQUEUSE RECTALE

Le plan général de notre étude fut le suivant. On rechercha, parmi un certain nombre d'enfants qui s'étaient trouvés exposés à la contagion diphtérique, quels étaient ceux dont la réaction de Schick était positive.

Ces enfants étaient alors divisés en deux groupes :

L'un, groupe témoin, recevait comme traitement prophylactique des injections sous-cutanées de sérum antidiphtérique à doses variant de 1 à 10 centimètres cubes.

L'autre groupe recevait des injections intra-rectales de 20 à 30 centimètres cubes du même sérum.

Quarante-huit heures après l'injection de sérum, une nouvelle injection de toxine diphtérique était pratiquée selon la méthode de Schick. La lecture était faite de nouveau quarante-huit heures après.

Disons tout de suite que, dans aucun cas, nous n'avons constaté chez les enfants, une disparition de

la réaction de Schick, à la suite d'une injection intra-rectale de sérum.

Dans la plupart des cas, on pratiqua quelques jours après l'injection rectale qui s'était montrée inefficace, une injection de 1 à 2 centimètres cubes de sérum par voie sous-cutanée et qui fit disparaître la réaction de Schick.

Voici d'ailleurs exposée plus longuement la série de nos observations :

Le 9 mars 1919. Salle Sainte-Jeanne. On pratique une réaction de Schick sur 28 enfants. Le 8 mars, 10 donnent une réaction positive, le 9 on injecte à 5 d'entre eux (âge de deux à dix ans) 2 centimètres cubes de sérum antidiphtérique par voie sous-cutanée; à 5 autres (âge de un an et demi à douze) on injecte 20 centimètres cubes du même sérum par la voie rectale. Le lavement de sérum est conservé par tous.

Le 11 mars, 5 de ces 10 enfants ont quitté le service pour l'hospice de Longchêne, aux 5 qui restent on pratique une réaction de Schick qui donne les résultats suivants :

	1 ^{re} Schick le 8 mars	Injection de sérum le 9 mars	2 ^e Schick le 13 mars
Poi.	+	2 cc. s.-c.	—
Par.	+	2 cc. s.-c.	—
Chol.	+	2 cc. s.-c.	—
Laf.	+	20 cc. rect.	+
Sad.	+	20 cc. rect.	+

Le 24 juin, 10 autres enfants reçurent une injection de toxine diphtérique selon le procédé de Schick.

Le 26, quatre présentaient une réaction positive

non douteuse, les autres ne réagirent pas, leur sang devant contenir déjà naturellement une quantité d'antitoxine suffisante pour neutraliser la toxine injectée.

A deux des enfants qui avaient présenté une réaction franchement positive, nous avons injecté par voie rectale 20 centimètres cubes de sérum ; aux deux autres nous fîmes une injection du même sérum, mais par voie sous-cutanée (5 centimètres cubes pour l'un et 10 centimètres cubes pour l'autre).

Le 1^{er} juillet tous les quatre reçurent une deuxième injection de toxine, toujours suivant le procédé de Schick, dans le derme et au niveau de l'avant-bras. Les résultats furent les suivants :

Ceux qui avaient reçu le sérum par voie rectale présentaient au niveau du point où l'injection de toxine avait été faite, une réaction locale semblable à celle qu'ils avaient présentée avant l'injection du sérum.

Les deux autres, malgré la quantité moindre de sérum injecté, ne présentaient, au contraire, aucune réaction, l'antitoxine du sérum injecté s'étant répandue dans l'organisme des enfants et ayant neutralisé la toxine.

Pour éviter les chances d'erreur, et pour nous rendre compte si ces résultats opposés n'étaient pas dus à une cause autre que la différence du mode d'injection du sérum, nous avons entrepris de nouvelles recherches.

Dans ce but, nous avons fait aux deux enfants qui, après injection rectale de sérum, avaient continué de présenter une réaction positive, une nouvelle injection

du même sérum, mais en employant cette fois la voie sous-cutanée.

La dose de sérum employé fut pour l'un de 1 centimètre cube seulement et de 2 centimètres cubes pour l'autre.

Le 6 juillet nous leur avons fait un nouveau Schick et le 8, ces enfants ne présentaient aucune réaction au niveau de la dernière injection de toxine.

Salles	Noms	Age	1 ^{er} Schick le 26 juin	Injection de sérum le 30 juin	2 ^e Schick 3 juillet	Injection de sérum 5 juillet	3 ^e Schick 8 juillet
—	—	—	—	—	—	—	—
Ambulants.	And..., Georges .	5 ans	+	5 cc. s.-c.	—		
—	Fav..., Lucienne .	8 ans	+	10 cc. s.-c.	—		
—	Mart..., Simone .	8 1/2	+	20 cc. rect.	+	1 cc. s.-c.	—
—	Gr..., Roger .	6 ans	+	20 cc. rect.	+	2 cc s.-c.	—

(Enfants sains en dépôt à l'hôpital).

Ces résultats ayant porté sur un petit nombre d'enfants, nous avons continué notre étude sur une autre série de 20 enfants, à qui nous avons fait une première injection de toxine diphtérique le 17 juillet. 7 présentèrent une réaction positive.

Malheureusement, pendant le cours de nos recherches, trois de ces enfants quittèrent la Charité et nous ne pûmes connaître les résultats après leur avoir fait une injection de sérum.

Les quatre que nous avons pu suivre de bout en bout nous donnèrent des résultats identiques à ceux obtenus dans les séries précédentes. Voici résumées les observations sur ces quatre enfants :

Le 21 juillet, l'un d'eux, C..., J.-B., reçoit une

injection sous cutanée de sérum antidiphtérique.
Dose employée : 2 centimètres cubes.

Les trois autres : 30 centimètres cubes en lavement.

Le 22 juillet, deux injections de toxine diphtérique à tous.

Le 24 juillet, celui qui avait reçu le sérum par voie sous-cutanée présentait une réaction négative; les trois autres, une réaction positive non douteuse.

Le 26 juillet, nous avons injecté à ces trois enfants 2 centimètres cubes de sérum par voie sous-cutanée.

Le 28 juillet, troisième Schick.

Le 29 juillet, ces trois enfants présentaient une réaction négative.

Salles	Noms	Age	1 ^{er} Schick 19 juillet	Sérum 21 juillet	2 ^e Schick 24 juillet	Sérum 26 juillet	3 ^e Schick 28 juillet
Saint-Aline.	Bl..., Philippe.	7 ans	+	30 cc. rect.	+	2 cc. s.-c.	—
—	Col..., J.-B.	4 ans	+	2 cc. s.-c.	—		
St-Joseph.	Mart..., L...	11 ans	+	30 cc. rect.	+	2 cc. s.-c.	—
—	Bellem..., J...	7 ans	+	30 cc. rect.	+	2 cc. s.-c.	—

Le 26 juillet, grâce à M. le professeur Weill, nous avons pu continuer notre étude sur une plus vaste échelle.

50 enfants environ reçurent une première injection de sérum diphtérique. 12 présentèrent le 28 une réaction positive.

5 reçurent le 30, par voie sous-cutanée, des quantités de sérum variant de 1 à 2 centimètres cubes.

Nous avons donné aux autres en lavement 30 centimètres cubes de sérum.

Le lendemain, nouvelle injection de Schick, à tous.

Le 28 juillet, comme nous nous y attendions, tous ceux qui avaient reçu le sérum par voie sous-cutanée, quelle que soit la dose injectée, ne présentaient aucune réaction.

Quant aux autres, elle était pour tous franchement positive.

Noms	Age	1 ^{er} Schick 28 juill t	Sérum 31 juillet	2 ^e Schick 2 août	Salles
Lan...	2 ans	+	30 cc. rect.	+	Saint-Ferdinand.
Rachitique.					
El...	3 ans	+	30 cc. rect.	+	»
Hérédo-siph.					
Héb...	2 ans	+	30 cc. rect.	+	»
Rachitique.					
Goif...	13 ans	+	30 cc. rect.	+	»
Péritonite bacillaire.					
Roum...	2 ans 1/2	+	1 cc. s.-cut.	—	»
Varicelle.					
Bru...	7 ans	+	1 cc. s.-cut.	—	»
Tuberculose pulmonaire.					
Sal...	13 ans	+	2 cc. s.-cut.	—	»
Tuberculose pulmonaire.					
Cr...	9 ans	+	2 cc. s.-cut.	—	»
Tuberculose pulmonaire.					
Lecl...	9 mois	+	1 cc. s.-cut.	—	Crèche.
Atrepsie.					
Taup...	5 mois	+	30 cc. rect.	+	»
Bacillose.					
Tiss...	1 m. 1/2	+	30 cc. rect.	+	»
Vomissements.					
Com...	1 an 1/2	+	30 cc. rect.	+	»
Bacillose.					

En résumé, dans aucun des cas où le sérum a été donné sous forme de lavement, l'antitoxine du sérum n'a été absorbée; au moins en quantité suffisante pour neutraliser la toxine injectée, et cela malgré la grosse dose de sérum employée.

Par contre, toutes les fois que nous avons employé la voie sous-cutanée, même avec des doses de 1 centimètre cube seulement, l'antitoxine du sérum s'est répandue dans l'organisme et est parvenue à neutraliser la toxine.

Les observations que nous venons d'exposer ne prouvent sans doute pas, d'une façon absolue, que la muqueuse rectale est imperméable complètement à la toxine diphtérique, mais si toutefois cette toxine passe ce ne peut être qu'en quantité infinitésimale. La différence énorme qui existe entre l'action franchement positive sur la réaction de Schick d'une injection de 1 centimètre cube par voie sous-cutanée et l'inaction complète d'un lavement de 30 centimètres cubes du même sérum montre au moins que dans la pratique il ne faut jamais employer la sérothérapie antidiphtérique par voie rectale.

CONCLUSIONS

Nous avons cherché, par la réaction de Schick, à établir si l'antitoxine diphtérique injectée dans le rectum passait dans l'organisme.

I. — Chez 10 enfants normaux ou malades, l'injection sous-cutanée de 1 à 5 centimètres cubes de sérum antidiphtérique a rendu complètement négative une réaction de Schick positive auparavant.

II. — Chez 15 enfants normaux ou atteints d'affections différentes (bronchite, troubles digestifs, angine non diphtérique, rougeole), qui avaient une réaction de Schick positive, l'injection rectale de 20 ou 30 centimètres cubes du même sérum antidiphtérique, n'a pu empêcher une nouvelle réaction d'être encore positive.

III. — Chez 5 de ces derniers enfants, après une deuxième injection de sérum, à dose de 1 à 2 centimètres cubes et faite cette fois sous la peau, une troi-

sième réaction de Schick s'est montrée complètement négative.

IV. — Les faits précédents plaident en faveur de l'imperméabilité de la muqueuse rectale à l'antitoxine diphtérique. Ils ne prouvent pas que cette imperméabilité soit absolue, mais ils établissent que s'il y a absorption, elle ne peut porter que sur des quantités extrêmement faibles et insuffisantes au point de vue thérapeutique.

V. — La sérothérapie antidiphtérique par voie rectale est en pratique entièrement illusoire.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

Vu :

P. COURMONT.

LE DOYEN,

L. HUGOUNENQ.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 26 septembre 1919.

POUR LE RECTEUR ET PAR DÉLÉGATION :

LE VICE-PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

C. DEPÉRET.

BIBLIOGRAPHIE

- ALDOR, *Centralblatt f. innere Med.*, 1898, p. 161.
- ASCOLI, *Münchener med. Wochenschr.*, 1902, p. 398 et 1412.
- L. BERNARD, R. DEBRÉ et PORAK, Mémoires de la Société de Biologie, 6 juillet 1912. Sur la présence d'albumine hétérogène dans le sang circulant après ingestion de viande crue. Sur la présence de l'albumine hétérogène dans le sang circulant après injection intra-rectale de sérum équin (*Mémoires de Biologie*, 1912, p. 132 et 207).
- BRANDEBURG, *Deutsch. Archiv. für Klin. med.*, LVIII, p. 79.
- BUNDESEN et MOODY, *Journal of American med. Assoc.*, 1915, LXIV.
- CZERNY, LATSCHENBERGER, *Virch. Arch.*, LIX, 1874, p. 161.
- EHRSTRÖM, *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1903, p. 377.
- EISCHORST, *Pflüg. Arch.*, IX, 1871, p. 570.
- ESCHERICH, *Wien. klin. Wochenschr.*, 1897, N° 36.
- C.-A. EWALD, *Zeitschr. f. klin. Med.*, XLVII, 1891, p. 495.
- M. FADYEN, NENCKI, SIEBER, *Archiv f. exp., Pathol.*, XXVIII, 1891, p. 344.
- FRIEDENTHAL, *Arch. f. Anat. und Phys.*, II, 1902, p. 152.
- FRIEDLANDER, *Zeitschrift f. Biologie*, XXXIII, 1896, p. 264.
- GANGHOFNER, LANGER, *Münch. med. Wochenschr.*, 1904, p. 1497.
- HAMBURGER et ROMEO MONTI, *Münch. med. Wochenschr.*, 1908, p. 1640; *Centralblatt f. Bacter. und Parasit.*, 1913, 57 Referat.
- HAMBURGER, v. REUSS, *Wiener k. Wochens.*, 1904, p. 859.
- HEILE, *Mittheilungen a. d. Grenzgeb. d. med. u. Chirur.*, XIV, 1905, p. 474.
- HOPPE, *Münch. med. Woch.*, 1904, p. 2294.
- INOUE, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, LXXV, 1903, p. 378.
- KÖLMEER et MOSHAGE, *American Journal of Diseases of Children*, 1915, p. 189.

- LEUBE, *Deutsche Klinik.*, I, p. 65.
- LINOSSIER et LEMOINE, *Mémoires de Biologie*, 1902.
- MARAGLIANO, *Zeitschrift f. Tuberculose*, VII, 1905, p. 162.
- MARKWALD, *Virch. Arch.*, LXIV, p. 505, 1875.
- L.-B. MENDEL u. E.-W. ROCKWOOD, *American Journ. of physiol.*, XII, 1905, p. 336.
- METALNIKOFF, *Centralblatt f. Bacteriol.*, XXIX, p. 531.
- MICHAELIS, *Zeitschr. f. klin. Med.*, LVI, 1905, p. 417.
- MOCHIZUKI, *Arch. f. Verdaungskrankheiten*, VII, 1901, p. 221.
- A. OTT, *Deutsch. Archiv. f. klin. Med.*, LIII, 1894, p. 604.
- L. PETIT et JEAN MINET, Sur l'absorption des albumines en nature par le gros intestin (*Mémoires de la Société de Biologie*, 1908, p. 23).
- C. PIRQUET, B. SCHICK, *Die Serumkrankheit*, Wien, 1905.
- PARK, ZINKER, SEROTA, *Archiv. of Pediatr.*, I, 31, 1914, p. 481.
- PFEIFFER, *Zeitschrift f. exp. Path. u. Therapie*, 1906, p. 89.
- PLANTENGA, Dissert. Freiburg, 1898.
- PRIOR, *Zeitschrift f. klin. Med.*, XVIII, 1891, p. 72.
- RANSOM, *Centralblatt f. Bacteriol.*, 1898.
- RÖMER, *Berliner klin. Wochensch.*, 1901, p. 1152.
- SALGE, Sur le passage de l'antitoxine à travers la paroi intestinale du nourrisson (*Jahrbuch f. Kinderheilk.* X, 1904, p. 1).
- SCHICK, *Centralblatt f. Bacteriol.*, LVII, 1913, Referat.
- STOICESCO et H. VALLÉE, Sur la perméabilité du rectum aux albuminoïdes (*Société de Biologie*, 1913, p. 957).
- UFFENHEIMER, *Münch. med. Wochensch.*, 1904, p. 1540.
- UHLENHUTH, *Deutsche med. Wochensch.*, 1900, N° 46, 1901, p. 734.
- VOIT, BAUER, *Zeitschrift f. Biol.*, V, p. 377, 1903, Fall II, IV.
- WEAVER and MAHER, *Journal of Infectious Diseases*, 1915, t. XVI, p. 292.
- VALLÉE et G. FINZI, De l'absorption des anticorps par la muqueuse rectale (*Société de Biologie*, 1911, p. 171).
- ZEHMISCH, Dissert., Halle, 1903.
- ZINGHER, *Medical Record.*, 1915, XXXVII, p. 32.

